

519,710

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

30 DEC 2004

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 1 月 15 日 (15.01.2004)

PCT

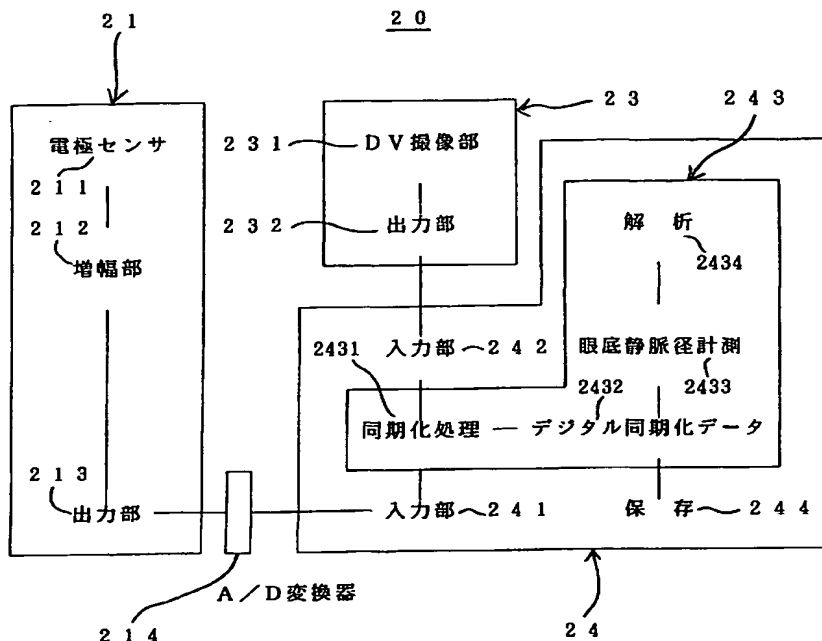
(10) 国際公開番号  
WO 2004/004556 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61B 3/12, 5/02 (71) 出願人 および  
(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008477 (72) 発明者: 川田 礼治 (KAWADA, Reiji) [JP/JP]; 〒724-0300 山口県 玖珂郡玖珂町 5 0 5 9 Yamaguchi (JP).  
(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 3 日 (03.07.2003)  
(25) 国際出願の言語: 日本語 (72) 発明者; および  
(26) 国際公開の言語: 日本語 (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 高野 昇一 (TAKANO, Syoichi) [JP/JP]; 〒350-1101 埼玉県 川越市の場1361番地 1 株式会社ビー・エム・エル 総合研究所内 Saitama (JP).  
(30) 優先権データ: 特願2002-194553 2002 年 7 月 3 日 (03.07.2002) JP  
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社ビー・エム・エル (BML, INC.) [JP/JP]; 〒151-0051 東京都 渋谷区 千駄ヶ谷5丁目21番3号 Tokyo (JP). (74) 代理人: 志村 光春 (SHIMURA, Mitsuharu); 〒150-0031 東京都 渋谷区 桜丘町 9-3 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: PULSE WAVE TRANSMISSION DETECTION SYSTEM

(54) 発明の名称: 脈波伝播の検出システム



211...ELECTRODE SENSOR  
212...AMPLIFYING UNIT  
213...OUTPUT UNIT  
214...A/D CONVERTER  
231...DV IMAGING UNIT  
232...OUTPUT UNIT  
2434...ANALYSIS

242...INPUT UNIT  
2431...SYNCHRONIZATION  
2432...DIGITAL SYNCHRONIZED DATA  
2433...MEASUREMENT OF DIAMETER  
OF FUNDUS VEIN  
241...INPUT UNIT  
244...STORING

(57) Abstract: A pulse wave transmission detection system comprising means for detecting an electrocardiogram signal and means for capturing a fundus image synchronized with the detected electrocardiogram signal detected by the detecting means, wherein the system further comprises means for detecting a change in the diameter of a fundus vein at a papillary portion of the fundus vein measured by fundus images synchronized by a given electrocardiogram signal while relating the state of transmission of a pulse wave through an intracerebral vessel to the sclerotic state of a capillary artery. Means for simply and accurately grasping the state of the intracerebral blood flow or the sclerotic state of a capillary artery is provided to prevent an adverse effect of excessive decrease of blood pressure.

(57) 要約: 心電図信号の検出手段と、これにより検出された心電図信号に同期させた眼底像を検出可能な眼底像の検出手段を備えたシステムにおいて、任意の心電図信号に同期させた眼底像で得られた眼底静脈の乳頭部等における眼底静脈径の変化を、

脳内血管の脈波の伝播の状態、または、毛細動脈の硬化の状態とを関連付けて検出する手段が設けられている脈波伝播の検出システムを提供することにより、簡

[続葉有]

WO 2004/004556 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## 脈波伝播の検出システム

## 5 技術分野

本発明は、脈波伝播の検出システムに関する発明である。

## 背景技術

10 毛細血管における脈波の消失もしくは著しい減少は、健康を管理する上で重要な意味を持つと考えられる。

## (1) 低血圧に対するアプローチ

15 一般的に、最高血圧が110～100mmHg以下の場合を、低血圧として扱うことが多い。さらに、低血圧は、原因となる病気が認められない「本態性低血圧」と、急に体を起こしたり、立ち上がったときに血圧が下がり、めまい、立ちくらみ等をおこす「起立性低血圧」と、何らかの病気（糖尿病等）が原因でおこる「症候性低血圧」に分類されている。

20 低血圧は、同じ血圧疾患である高血圧症と比べると、余り着目はされていないが、めまいや、立ちくらみ、全身倦怠等の種々の症状が認められている。特に、高齢者においては、脳内血管における脈波の伝播の減少による立ちくらみによる事故や、痴呆の進行が懸念される。よって、高齢者においては、脳内血管における脈波の伝播の減少に対して、より注意が払われるべきである。

## (2) 毛細動脈の硬化に対するアプローチ

25 現在、中大動脈の脈波伝搬速度（PWV）が、粥状動脈硬化の程度や冠動脈リスクの指標となり得ること、すなわち、健常者の中大動脈の血管壁は、ゴムチューブのように弾力性があるため、脈波（心臓から押し出された血液により生じる血管の拍動であり、この脈波の血管内における伝播が、血管内の血流の存在を表す）が血管壁で吸収されて、PWVが遅くなる傾向があるのに対し、動脈硬化が進展している当該血管壁は硬くなり、脈波は、血管壁で吸収されにくく、PWVが速くなる傾向があることが報告されており、この中大動脈におけるPWVの評

価は、健康管理上で大いに着目されつつある。

この中大動脈におけるP V Wは、四肢の圧感知装置等を用いることにより計測することが可能である。

## 5 発明が解決しようとする課題

### (1) 低血圧に対するアプローチ

高齢者等において、動脈硬化が進行すると、体内に血流を確保するために、血圧が高くなる傾向が認められる。すなわち、同様の血液の循環状態を確保するために、より、高い血圧が要求されることになる。脳内血流を維持するために必要な脈波の伝播においても、動脈硬化の進行によって、同一の循環状態を確保するには、より高い血圧が必要となることとなる。また、当然、元々の個人差も考慮されるべきである。

すなわち、一方では、脳卒中等の高血圧と動脈硬化によって惹き起こされる循環系疾患を予防するために、降圧剤を処方する必要があることは、疑うべきことではないが、他方では、過度の降圧により、低血圧を惹き起こし、脳内血管の脈波の伝播が、必要以上に減少して、脳内血流が過度に抑制されない程度に、血圧を維持する必要がある。

この維持されるべき血圧は、脳内血流が確保されるか否かを指標にして決定されるべきであるが、上述したように、この血圧は、個々人によって異なり、一律に決定するべきものではない。

現状における、脳内血流の測定方法としては、脳の代謝状態を評価することが可能なポジトロンCTや、脳血流状態を評価することが可能なゼノンCT等を用いる方法を挙げることができるが、これらの方法は、いずれも放射性物質を用いる方法であり、放射性物質の使用規制や、コスト高である等の点において、汎用性に欠ける面がある。

そこで、本発明が解決すべき、第1の課題は、簡便、かつ、正確な、脳内血流の状態を把握する手段を提供することにある。

### (2) 毛細動脈の硬化に対するアプローチ

この一方、毛細血管における脈波の伝搬の仕方は、血管内部の状態、特に、毛

細動脈血管の硬化の状況を把握する上で、非常に重要な情報であると考えられる。

すなわち、毛細動脈血管における血流の状態を把握することで脳心血管障害の発症時期を的確に予測可能であり、この血流の状態の検出手段が提供されることが求められている。しかしながら、毛細動脈血管の脈波は、中大動脈血管と異なり、極めて微弱で、上記の圧感知器では検出困難である。

毛細動脈における脈波は、組織血管を介して、毛細静脈にそのまま伝達される。そして、毛細動脈では、内膜、中膜および外膜の三層構造となっており弾力に富むのに対し、毛細静脈では、中膜は存在せず、内膜と外膜の２層構造となっているために、薄く、かつ、弾力に乏しく、脈波による拍動が直接的に反映されて、脈波の全体像を把握するのに適している。しかしながら、体内はもちろん、体表近くにある毛細静脈の脈波による拍動さえ把握することは極めて困難である。

そこで、本発明が解決すべき、第２の課題は、上述のような、健康管理上、重大視されるべき、毛細動脈の硬化を、簡便、かつ、確実に把握する手段を提供することにある。

#### 発明の開示

本発明者は、眼底静脈〔本発明では、眼底毛細静脈（網膜毛細静脈）のことを意味する〕は、脳内循環系に直結しており、脳内血流の状態を直接的に把握可能な領域であることに着目し、さらに、脳内血流の、簡便、かつ、正確な測定手段についての検討を行った。

その結果、本発明者は、眼底静脈の拍動による静脈径の変化を指標とすることにより、脳内血流の状態の直接的な指標である、脳内血管における脈波の伝播を、簡便、かつ、正確に検出可能であることに想到した（脈波とは、前述したように、心臓から押し出された血液により生じる血管の拍動であり、この脈波の血管内における伝播が、血管内の血流の存在を表す）。

すなわち、本発明者は、第１に、眼底静脈の拍動が消失する状態を、つまり、眼底静脈径の変化が消失した状態を、ウインドケッセル現象が消失して、脳内血管の脈波の伝播が無くなり、脳内血流が滞った状態とみなすことで、的確に、脳内血流の状態を把握することが可能であると確信するに至った。

また、本発明者は、第 2 に、眼底動脈（本発明では、眼底毛細動脈のことを意味する）から網膜細胞組織を経て眼底静脈に至ることに着目し、眼底静脈は、眼底動脈から伝達される脈波をほぼ正確に、振幅大きく反映するだけではなく、眼底カメラを用いることで、その拍動（静脈径の動き）を把握することが容易であることに着目し、眼底静脈の静脈径の変化を指標にすることにより、毛細動脈の硬化状態を検出可能であることを確信するに至った。

さらに、本発明者は、この眼底静脈の拍動による静脈径の変化を、正確、かつ、簡便に計測するには、静脈径を、ウインドケッセル現象に対応する心電図信号に同期させて計測することが適切であり、具体的な静脈径の測定に際して、本発明者が動脈硬化の検出のために提供した、眼底像検出システム（WO 01/30235A1 号公報）を用いることが極めて好適であることを見出し、本発明を完成した。

この眼底像の検出システムは、心電図信号の検出手段と、この心電図信号を感知する心電図信号の感知手段と、これにより感知された心電図信号に同期させた眼底像を検出可能な眼底像の検出手段を備えたシステムであり、ウインドケッセル現象による、心臓の拡張期と収縮期等の時相のズレにかかわらず、眼底写真による眼底静脈の径の測定を、正確に行うことが可能なシステムである。

すなわち、本発明は、第 1 に、心電図信号の検出手段と、これにより検出された心電図信号に同期させた眼底像を検出可能な眼底像の検出手段を備えたシステム（以下、基礎システムともいう）において、任意の心電図信号に同期させた眼底像で得られた眼底静脈（網膜静脈）径の変化を指標として、脳内血管における脈波の伝播を検出する、脈波伝播の検出システム（以下、本検出システム 1 ともいう）を提供する発明である。

また、本発明は、第 2 に、基礎システムにおいて、任意の心電図信号に同期させた眼底像で得られた眼底静脈径の変化を指標として、毛細動脈における脈波の伝播により、毛細動脈の硬化状態を検出する、脈波の伝播の検出システム（以下、本検出システム 2 ともいう。なお、上記の本検出システム 1 と 2 を併せて、本検出システムということもある）を提供する発明である。

心電図信号の検出手段は、心電図信号を的確に検出可能な手段であれば、特に

限定されず、例えば、圧電素子からなる電極センサを被験者の胸部又は他の生体部位に装着し、導出される心電図信号を検出することができる手段を挙げることができる。典型的には、既存の心電図計が具備する機構を、心電図信号の検出手段として用いることができる。

- 5 心電図信号は、任意に選択することが可能である。すなわち、心電図上の確立したパターンにおける任意の心電図信号を選択することが可能である。ただし、後述する、心電図信号と眼底像の同期をコンピュータの表示画面上で行う手段を用いる場合を除き、心電図上の確立した波パターンとして把握可能な信号であることが好適である。具体的には、P波、Q波、R波、S波又はT波のいずれの波
- 10 パターンを選択することも可能であるが、血液を心臓から体内に向けて排出する段階のパターン信号であるR波、または、心室興奮の回復過程を示すT波を選択することが、好適であり、かつ、現実的である。

- また、被験者から心電図信号を得るための誘導法は、特に限定されず、いわゆる「標準12誘導」等から選択することが可能である。誘導方法を選択する場合
- 15 の基準は、上記の選択する特定の心電図信号の種類であることが好ましい。すなわち、心電図信号を検出することが、可能な限り容易な誘導方法を選択することが好ましい。例えば、心電図信号の波パターンとして、R波を選択する場合には、被験者の左手と右手の間の電位差を検出する、II誘導、I誘導、 $V_L$ 誘導等を選択することが好ましい。

- 20 本検出システムにおいて、心電図信号の検出手段により検出された心電図信号を感知して、この感知した心電図信号から、特定のパターン信号を電気信号として取り出して、眼底像の検出手段に伝達する手段として用いられる、「心電図信号の感知手段」は、心電図信号に眼底像を同期させる前提として、心電図信号に対して、予め処理を行う必要のある場合等に、構成要素として用いられる選択的要件である。この特定のパターン信号は、眼底像の検出手段において用いるのに好
- 25 ましい処理、例えば、増幅処理等が必要に応じて施されてもよい。この心電図信号の感知手段として、例えば、既存の心電図計の、R波やT波等の特定の心電図信号のみを感知して、外部に伝達する出力端子を用いることもできる。

眼底像の検出手段は、前述のように、心電図信号の感知手段により感知された

心電図信号に同期させて、眼底像を検出可能とする手段である。

本発明において、「同期させる」とは、心電図信号において選択したタイミングで、眼底像の検出手段を呼応させて行うことを意味する。例えば、心電図の信号として、典型的な波パターンであるR波を選択する場合には、R波におけるいずれかの時点で、眼底像の検出手段を行うことを意味する。眼底像の検出手段を行うタイミングは、同一の心電図信号が再び発生するタイミング（例えば、R波であれば、次のR波が発生する時点）と同一か、または、それよりも短いタイミングであれば、特に限定されない。このように、眼底像を心電図信号に同期させて検出することにより、眼底血管についての情報、具体的には、本発明における脳内血管における脈波の伝播の検出を行う上で不可欠な、眼底静脈の血管径についての情報を的確に得ることができる。すなわち、随時任意に撮影された眼底写真では、ウインドケッセル現象により、心臓の拡張と収縮に対応して変化する眼底静脈径について、正確に評価することが困難であったが、眼底像を心電図信号に同期させて検出すれば、一定の脈動タイミングにおける眼底静脈像を得ることが可能であり、眼底静脈径についても、正確な評価を行うことが可能となる。

眼底像の検出手段として、代表的には、眼底を撮影可能な機構を備えるカメラ（具体的には、いわゆる眼底カメラが挙げられる：アナログカメラであってもデジタルカメラであってもよい）が挙げられ、この場合には、心電図信号の特定のパターンと同期してシャッターが下りるように設定されることとなる。また、眼底像を、デジタルイメージ情報として連続的に得ることができるデジタルビデオカメラで検出することは、後述する、コンピュータにおける、眼底像の心電図信号との同期化に適している。

また、カメラやデジタルビデオで眼底像を得る場合に用いる光源は、従来通りの可視光線でも可能であることは当然であるが、適切な紫外光または適切な赤外光を用いることも可能である（ここで「適切な」とは、眼底静脈像を得るのに好適であり、かつ、人体に悪影響が認められない波長・強度の光線を意味することとする。以下、同様である）。適切な紫外光または適切な赤外光を用いることによって、被験者の眩惑を抑止することが可能であり、かつ、鮮明な眼底静脈像を得ることが可能である。ただし、このような紫外光または赤外光を光源として用い



る場合には、カメラやデジタルビデオにおいては、これらの光線で好適な状態で感光され得るフィルムや、感光素子を用いて撮影を行うことが必要となる。

本検出システム 1 により、一定の脈動タイミングにおける眼底静脈像を得ることが可能である。この眼底静脈像から得られる情報を、被験者の脳内血管の脈波の伝播に関連付けることにより、脳内血管の脈波の伝播状態を解析することにより、脳内血流の状態の把握を行うことができる。また、本検出システム 2 により、この眼底静脈像から得られる情報を、毛細動脈の硬化と関連づけて、眼底静脈における脈波の伝播状態を解析することにより、毛細動脈の硬化状態を検出することができる。

前述したように、これらの本検出システムにおける関連付けの具体的な指標は、眼底静脈の血管径の変化である。

すなわち、本検出システムにおいて、心電図信号に対応した眼底静脈径の変化が認められれば、心臓の拍動に応じて、脳内血管において脈波が伝播し、脳内に血流が確保されていることとなり、同眼底静脈径の変化が認められなければ、脳内血管における脈波の伝播が無く、脳内の血流が滞っていることとなる。また、心電図信号に対応した眼底静脈径の変化が大きければ、脳内に十分に血流が認められることとなる（本検出システム 1）。

また、本検出システム 2 において、心電図信号に対応した眼底静脈径の経時的な変化を検討した場合に、その経時的な変化の移行を示す脈波図が、健常人における心拍動で発生する直後の脈拍による中大動脈の拡張・収縮を表した脈波図と近似している場合には、脈波が弾力性に富む健康な毛細動脈を経てきていることを示し、毛細動脈は硬化していないこととなる。これに対して、上記の経時的な変化の移行の一部または全部に不連続性が認められる場合（すなわち、眼底静脈の脈波図の波形に、健常人の中大動脈の拡張・収縮を表した脈波図には認められない変曲点が認められる場合や、変化率が急に上下する点が認められる場合）には、脈波が硬化や狭窄の進んだ毛細動脈を経てきていることを示し、毛細動脈が硬化していることとなる。

さらに、本検出方法 2 における別個の解析法として、得られた眼底静脈の脈波図の曲線の微分曲線を得て、この波形により毛細動脈の硬化の状態を判定するこ

とが可能である。一例を挙げれば、眼底静脈の脈波図の微分曲線のパターンを、健常人の中大動脈の拡張・収縮を表した脈波図の微分曲線から得たパターンと比較して（例えば、当該微分曲線のプラス部分とマイナス部分の各ピークの形状の比較）、両者に同一性が認められれば、被験者の毛細動脈は健常な状態であるが、

- 5 同一性が認められない場合は、被験者の毛細動脈において硬化等の異常が認められる可能性有りとすることにより、毛細静脈の脈波図の微分曲線を基にした毛細動脈の硬化の状態の判定を行うことができる。特に、被験者の眼底静脈の脈波図の微分曲線の前記ピークの形状が、健常人の中大動脈の脈波の微分曲線における当該ピークの形状に比べて鋭角である傾向が認められる場合は、被験者の毛細動脈において、硬化等の異常が認められる可能性が大きい。

また、眼底静脈径の変化幅が、同一血圧の健常人に比べて小さい場合には、上述したように、脳内に十分な血流が認められないと共に、毛細動脈が硬化して脈動し難くなっていることを示しているものと考えられる。

- 特に、本検出システム 1 において、脳内血管での脈波の伝播を検出する指標となり得る、眼底静脈径の変化の具体的な態様の一方は、眼底静脈径の変化の絶対量、すなわち、眼底静脈径の最大値と最小値の差である。眼底静脈径の最大値は、血管拡張期を導く心電図信号、すなわち R 波の終了部分から、統計的に眼底静脈が最大に拡張するタイミングの心電図信号で同期して得た眼底像における、眼底静脈のターゲット部分の血管径を求めることにより把握することができる。また、
- 15 眼底静脈径の最大値は、血管収縮期を導く心電図信号、すなわち T 波の終了部分から、統計的に眼底静脈が最小に収縮するタイミングの心電図信号で同期して得た眼底像における、眼底静脈のターゲット部分の血管径を求めることにより把握することができる。

- また、特に、本検出システム 1 において、脳内血管での脈波の伝播を検出する指標となり得る、眼底静脈径の変化の具体的な態様の他方としては、眼底静脈径の変化率が挙げられる。この変化率を求める場合、予め、ターゲット信号とした、異なる 2 種類の心電図信号に同期させて得た眼底像における、眼底静脈のターゲット部分の血管径の差を求めることにより把握することができる。典型的には、血管拡張期を導く心電図信号の R 波の終了部分と血管収縮期を導く心電図信号の
- 25

T波の終了部分に同期させて得た眼底像における、眼底静脈のターゲット部分の血管径の差を表す数値を挙げることができる。

さらに、眼底静脈径の変化率としては、眼底静脈径の単位時間当りの変化量を求めることも効果的である。すなわち、眼底静脈径を $y$ として、最初の眼底静脈径の測定時刻を $t$ 、次の眼底静脈径の測定時刻までの経過時間を $\Delta t$ とすると、 $y = f(t)$ として表される、眼底静脈径 $y$ の時刻 $t$ に対する関数を、一次関数 $f(t) = at + b$ （定数 $b$ は、眼底静脈径の最小値を表すこととなる：以下、同様である）、に近似させることができる程度に、経過時間 $\Delta t$ を小さくした場合の、一次関数 $f(t) = at + b$ の傾き $a$ の絶対値を表す数値を眼底静脈径の変化率として用いることも可能である。この場合、傾き $a$ の絶対値が0になった場合は、眼底静脈の拍動が認められず、脳内血管における脈波の伝播も抑制され、脳内血流が滞っている状態であることを示している。また、傾き $a$ の絶対値が0より大きいと、脳内血管における脈波の伝播が認められ、脳内血流が確保されていることを示しており、血管の拍動による、ランオフ(run off)が認められることを示している。

上述したように、本検出システム2においては、上記眼底静脈径の変化率の経時的な移行、すなわち、例えば、眼底静脈における脈波図を描いた場合の、脈波図全体の形状が、毛細動脈の硬化の指標となる。この脈波図は、複数の時刻 $t_m$ における眼底静脈径 $y_m$ を計測してサンプリングし、これらを経時的な連続曲線で連結することによって作成することができる。また、必要に応じて、得られた眼底静脈における脈波図の微分曲線を公知の手段を用いて作成することができる。

なお、本検出システムにおいては、時刻 $t$ として、任意の時刻を設定することができるが、単位時間毎の眼底静脈径の変化量は、同一被験者においても、ウィンドケッセル現象による脈打ちの周期に依存しており、脈打ちの一周期内において異なっている。すなわち、選択した時刻 $t$ を、眼底像と同期させた心電図信号で特定して、眼底像を脈打ちの基準となる心電図信号に依存させ、脈打ちの周期内における眼底静脈径の変化量の本来的な差異による測定誤差を解消することが、眼底静脈径の変化を、脳内血流または毛細動脈の硬化と正確に関連付けるために必要となる。よって、時刻 $t$ を任意に選択することができるといっても、この時

刻  $t$  は、眼底像に同期させた心電図信号に依存させて選択することが必要であり、心電図信号の典型的な波信号である R 波や T 波を基準とした時刻として設定することが、好適、かつ、現実的である（上述した、R 波と T 波の終了部分に同期させた眼底静脈径の差異は、時刻  $t$  を R 波または T 波の終了部分として選択し、時間  $\Delta t$  を、R 波の終了部分から T 波の終了部分にまでにかかる時間、または、T 波の終了部分から R 波の終了部分にまでにかかる時間として選択して算出される値である）。

本検出システム 2 において、複数の時刻での眼底静脈径のサンプリングを行うには、例えば、眼底像の撮影が、デジタルビデオカメラによる場合は、連続画像のフレーム毎、または、所望の複数のフレームを選択して、これらのフレーム眼底静脈径の計測することが好適である。

また、本検出システム 2 における眼底像の撮影が、カメラによる場合は、例えば、撮影開始時刻  $t_0$  をずらせて、複数回、心電図信号と同期させた眼底像の撮影を行って、眼底静脈径を測定することにより、眼底静脈径を経時的に得ることができる。具体的には、例えば、第 1 回目の測定の開始時刻を、R 波の終了時刻（これを  $t_0$  とする）として、所望の心電図のサイクル数だけ、R 波の終了時刻における眼底像の撮影を行い、第 2 回目の測定時刻を、 $t_0$  から 10 ミリ秒後（これを  $t_1$  とする）として、所望の心電図のサイクル数だけ、R 波の終了時刻から 10 ミリ秒後の眼底像の撮影を行う。第 3 回目以降の測定は、順次、R 波の終了時点から、10 ミリ秒ずつ遅らせて、所望の心電図のサイクル数だけ撮影を行うことにより、最終的には、R 波の終了時点から 10 ミリ秒刻みの眼底像から、各々の眼底静脈径を得ることが可能となる。さらに、この例の場合、心電図のサイクルの最初の測定時刻のみを、特定の心電図信号、例えば、R 波の終了時点と定めて、後の心電図のサイクルに対しては、心電図と同期させずに、一定時間毎、例えば、100 ミリ秒毎と設定して、撮影を行ってもよい。この場合、例えば、第 2 回目の撮影のサイクルの最初の測定時刻を、R 波の終了時刻から 10 ミリ秒後と定めて、以降は、100 ミリ秒毎に撮影を行うように設定する。このように、初回の撮影時刻のみ心電図信号に同期させた撮影を、複数回行うことで、様々な時刻における眼底静脈径をサンプリングすることが可能となる。

このようにして、本検出システム2を行うために、サンプリングを行った、多数の時刻における眼底静脈径を、経時的な曲線とすることにより、所望の眼底静脈の脈波図を得ることができる。この曲線化は、公知の数学的处理、例えば、測定した眼底静脈径の結果を経時的にプロットし、回帰曲線の計算式から値を求めて連続曲線化を行うことにより、実測した脈波図の不連続曲線を連続曲線として推定して描くことができる。この場合、サンプル数を可能な限り多くすることが、脈波図形の信頼性を高める上で好適である。なお、この曲線化は、現在提供されている市販のソフトウェアを用いて行うことも可能である、例えば、汎用されている表計算ソフトウェアにおいて、眼底静脈径を基に、経時的な折れ線グラフを作成し、これに、曲線化处理を施すことにより、簡便に脈波図を描くことも可能である。

本検出システムにおいて、眼底静脈径を計測するターゲット部分として好適な箇所として、眼底静脈の拍動が最も顕著に現れる、眼底静脈の乳頭部を挙げることができる。よって、本検出システムにおける眼底静脈径の測定のターゲット部分として、少なくとも、眼底静脈の乳頭部が含まれることが好適である。

眼底静脈径は、眼底像の検出手段により得られる眼底像を、目視で直接観察することにより、ターゲット部分毎に計測することも可能である。また、上述の眼底像の検出手段に、上記の眼底静脈径をターゲット部分毎に計測可能な、眼底静脈径の計測手段を設けて、この過程を自動化することもできる。この眼底静脈径の計測手段としては、例えば、スキャナーへの取込み等により、電子情報に変換された上述の眼底像のデータから、ターゲット部分の眼底静脈径を計測する手段がプログラミングされているソフトウェアを挙げることが可能であり、このようなソフトウェアで、上述の眼底像のデータを処理することにより、簡便かつ確実に、眼底静脈径の計測を行うことができる。

本検出システムの最も好適な態様として、本検出システムにおける眼底像の検出が、眼底像の動画（連続画像）から、任意の心電図信号と同期させた眼底の静止像をコンピュータの表示画面上において抽出することにより、心電図信号と同期させた眼底像を提供可能なソフトウェア（以下、本ソフトウェアともいう）を用いる態様を挙げることができる。

この態様においては、眼底像の検出手段として、デジタルビデオ（DV）カメラを用い、これにより撮影された眼底像の動画を、例えば、DV端子（メディアコンバーターも可能）と、IEEE 1394カード、EZDV（カノープス社）、DVRapter（カノープス社）、DVReX（カノープス社）等のDVキャプチャカード等を介してデジタル情報としてコンピュータに取込みつつ、アナログ／デジタル（A/D）変換器等によりデジタル信号に変換された心電図信号を、コンピュータに取込む。次に、取り込んだ眼底像の動画データと心電図信号のデータの、並列複合化を行うことで、眼底像の動画データと心電図信号を、同一のフレームにおいて同期させて、眼底像の動画データと心電図信号のデジタル同期化データを得ることができる。このデジタル同期化データにおいては、本検出システムを行う上で必要な要素を損なわない限りにおいて、デジタルデータの圧縮化を行うことが可能である。かかる圧縮化を含めた符号化は、MPEG、MP3等の符号化方式に従うことを行うことができる。

このようにして得られた、デジタル同期化データは、例えば、磁気テープ、磁気ディスク、CD-ROM、CD-R、CD-RW、MO、DVD-R、DVD+R、DVD-RW、DVD+RW、DVD-ROM等に保存することができる。

このように得られたデジタル同期化データにおける眼底静脈径の計測は、上述したように、かかるデータを静止画像、すなわち、1フレーム単位のデジタルデータを抽出することにより行われる。つまり、任意の心電図信号（時刻  $t$ ）における、眼底像の画像データを、動画データから抽出し、さらに、適切な時間を置いた時点（ $t + \Delta t$ ）における眼底像の画像データを動画データから抽出し、両者の静止画像データを基に、眼底静脈径の単位時間当りの変化量を算出することができる（上述したように、この場合の  $t$  も、眼底像の動画に同期させた心電図信号に依存させて選択することが好適である）。

すなわち、時刻  $t$  における眼底静脈径を  $r_1$ 、時刻  $t + \Delta t$  における眼底静脈径を  $r_2$  とすると、眼底静脈径の単位時間  $\Delta t$  あたりの変化量  $\Delta r$  は、

$$\Delta r = \frac{|r_1 - r_2|}{\Delta t}$$

として算出することができる。

眼底像の動画データと心電図信号のデータのデジタル同期化データからの、静止画像データの抽出は、コンピュータ端末における、コンピュータディスプレイ等の表示手段上で、眼底像と心電図の動画を同時に表示しつつ行うことで、抽出作業を視覚化することが可能であり、かつ、好適である。よって、本ソフトウェアには、このコンピュータ端末の表示手段上における視覚化手段が含まれていることが好ましい。

また、本ソフトウェアを、本検出システム 1 を行うために用いる場合には、当然、任意の心電図信号に同期させた眼底像における眼底静脈径の変化、すなわち、異なる心電図信号に同期させた眼底像から、ターゲットの眼底静脈径を計測して、単位時間当りの眼底静脈径の変化を算出する手段が設けられていることが好適である。

さらに、本ソフトウェアを、本検出システム 1 を行うために用いる場合には、静脈径の変化と、脳内血管における脈波の伝播とを関連付けて、すなわち、前述のように、算出した眼底静脈径の変化の大きさと、脳内血管における脈波の伝播を関連付けて（例えば、眼底静脈径の変化が認められなければ、脳内血管における脈波の伝播が無くなっていることを関連付け、脳内における血液循環が認められなくなっていることを示し、眼底静脈径の変化が、通常よりも少なければ、脳内血管における脈波の伝播が抑制されていることを関連付け、脳内血流が少なくなっていることを示す等）、この脈波の伝播を検出する手段が設けられていることが好適である。

一方、本ソフトウェアを、本検出システム 2 を行うために用いる場合には、サンプリングした、複数の眼底静脈径を経時的に曲線化するための、数学的処理行程がアルゴリズムの中に含まれ、得られた曲線の全体像（健常人の中大動脈の脈波図の全体像と得られた曲線の全体像を比較することは好適な態様である）、また

は、毛細動脈が硬化している場合に、脈波図において認められる特徴的な部分を抽出して、被験者の毛細動脈が硬化しているか否かを判定するための行程、さらには、脈波図の微分曲線を描いて、例えば、これのプラス部分とマイナス部分の内容（例えば、プラス部分とマイナス部分の各ピークの形状）を指標として、毛細動脈が硬化しているか否かを判定するための行程が、アルゴリズムの中に含まれていることが好適である。

本ソフトウェアは、一般的なコンピュータプログラム言語により、所望するアルゴリズムを構築して作出することができる。

コンピュータプログラム言語として、例えば、機械語、アセンブラ言語等の低水準言語；Fortran、ALGOL、COBOL、C、BASIC、PL/I、Pascal、LISP、Prolog、APL、Ada、Smalltalk、C++、Java（登録商標）等の高水準言語；第4世代言語、エンドユーザ言語等を選択して用いることが可能である。また、必要に応じて、特殊問題向き言語を用いることもできる。

本発明は、本ソフトウェアを実行するためのアルゴリズムが含まれるコンピュータプログラムを提供し、このコンピュータプログラムに基づく、本ソフトウェアが格納された電子媒体をも提供する。

本ソフトウェアを格納可能な電子媒体は、特に限定されず、例えば、磁気テープ、磁気ディスク、CD-ROM、CD-R、CD-RW、MO、DVD-R、DVD+R、DVD-RW、DVD+RW、DVD-ROM等を用いることができる。

以上記載したように、本検出システムにより、眼底静脈径の変化を求めることにより、脳内血管における脈波の伝播、すなわち、脳内血流の状態を、簡便、かつ、正確に測定することができる。

なお、本検出システムにおいては、被験者の血圧（最高血圧および／または最低血圧）についての情報を把握することが重要であることが多い。

すなわち、前述したように、現在、低血圧は、最高血圧が110～100mmHg以下の場合を指すことが多いが、特に、動脈硬化が進んだ高齢者等の場合には、これが当てはまらない場合も想定される。つまり、動脈硬化が進行していれば、



健常人と同等の、脳内血管における脈波の伝播、すなわち、脳内血流を確保するためには、高い血圧が要求され、一見、非低血圧、又は、高血圧であっても、脳内血流を確保するためには十分な血圧でないことが考えられる。このような場合に、適切な血圧の範囲を固定的に判断して、画一的に降圧剤を投与すると、血圧

5    5    が下がりすぎて、十分な脳内血流を確保することができなくなり、脳皮質や穿通枝等の微小血管の血流圧較差の消失による、脳虚血等を惹起する危険性を否定できない（本検出システム１）。

よって、本検出システム１は、個々人に応じた適切な血圧管理を行う目安を提供し得るという意味において、極めて重要である。

10    本検出システム２においては、特に、眼底静脈径の変化幅を、毛細動脈の硬化の判定要素として用いる場合、被験者の血圧が、眼底静脈の変化幅に影響を与えるために、血圧（最高血圧と最低血圧）の段階ごとに、典型的な眼底静脈径の変化幅の健常人の標準モデルを把握して、被験者の血圧の段階に応じた、眼底動脈の硬化の検出を行うことが極めて重要である。

#### 図面の簡単な説明

第１図は、眼底像検出システムの一実施態様の構成を示すブロック図である。

第２図は、眼底像検出システムの実施態様の構成を示すブロック図である。

第３Ａ図～第３Ｃ図は、本ソフトウェアのアルゴリズムに基づくフローシート

20    の一実施態様を示した図面である。

#### 発明の実施の形態

以下、本発明の実施の形態を、図面を用いて説明する。

第１図は、本検出システムを行う際に用いる、眼底像検出システムの一実施態

25    様の構成を示すブロック図である。

第１図において、本発明検出装置１０は、心電図信号の検出部１１、心電図信号の感知部１２及び眼底像の検出部１３で構成されている。

さらに、心電図信号の検出部１１は、電極センサ１１１及び増幅部１１２で構成されている。また、感知部１２は、波形解析処理部１２１及び出力部１２２で

構成されている。さらに、眼底像の検出部 1 3 は、入力部 1 3 1、波形信号感知・伝達部 1 3 2、シャッター機構 1 3 3、撮像部 1 3 4、光電変換部 1 3 5、出力部 1 3 6 及び解析部 1 3 7 で構成されている。

心電図信号の検出部 1 1 において、電極センサ 1 1 1 は、例えば、圧電素子からなり、被験者の胸部又は他の生体部位に装着され、導出される心電図信号を検出する機構であり、増幅部 1 1 2 は、電極センサ 1 1 1 で検出された心電図信号の増幅処理を行う機構である。

感知部 1 2 において、波形解析処理部 1 2 1 は、増幅部 1 1 2 において増幅処理された心電図信号に対して、本発明において必要な処理を行う機構である。例えば、R 波についての脈波信号を、後述するシャッター機構 1 3 3 への信号として、特定のタイミングで用いる場合には、R 波における特定のタイミング（例えば、R 波の立ち上がりから一定時間後）を、特異的に選択処理する機構である。また、特定の心電図信号の特定のタイミングの脈波信号を特異的に増幅処理するための、フィルタアンプ等の選択的増幅手段を、波形解析処理部 1 2 1 に備えることもできる。また、必要に応じて、心電図信号（アナログ信号）をデジタル化するための、A/D 変換機構を波形解析処理部 1 2 1 に設けることもできる。

出力部 1 2 2 は、波形解析処理部 1 2 1 において、選択的に増幅された心電図信号を、眼底像検出部 1 3 に向けて出力するための機構（例えば、出力端子等）である。

眼底像の検出部 1 3 において、入力部 1 3 1 は、出力部 1 2 2 から出力された選択的に増幅された心電図信号を、この検出部に入力するための機構（例えば、入力端子等）である。波形信号感知・伝達部 1 3 2 は、入力部 1 3 1 から入力される心電図信号を感知して、これを適切な ON/OFF 信号として、シャッター機構 1 3 3 に伝達する機構である。このシャッター機構 1 3 3 には、前記 ON/OFF 信号の「ON」信号を感知して（特定の心電図信号に対応したパルス信号等）、撮像部 1 3 4 を作動させ、同「OFF」信号（前記パルス信号以外の状態等）に対しては撮像部 1 3 4 の作動を抑制する手段が備わっている。すなわち、この撮像部 1 3 4 は、特定の心電図信号に同期したタイミングでのみ、作動して、被験者の眼底を撮影することができる。なお、この撮像部 1 3 3 には、通常の眼底

カメラが具備する、被験者の眼底を撮影するための機構、例えば、接眼レンズ、光源（可視光線のみならず、適切な紫外光または適切な赤外光でも可能である）、アライメント機構、画角調整機構等を、必要に応じて具備していることは勿論である。

- 5 撮像部 134 において、特定の心電図信号に同期して撮影された眼底像の光情報は、光電変換部 135 において電気情報に変換され（アナログ情報であってもデジタル情報であってもよい）、この電気情報が出力部 136 において出力され（例えば、モニター像やプリンター像）、撮影時点での眼底像が測定者に提供される。また、この電気情報を解析部 137 で、眼底静脈径についての解析をすることによって、脳内血管における脈波の伝播、すなわち、脳内血流の状態と関連付けることが可能であり（本検出システム 1）、毛細動脈の硬化と関連付けることが可能である（本検出システム 2）。

- 15 解析部 137 には、適切なソフトウェア、例えば、眼底静脈の適切なターゲット部位を選択するためのプログラムが含まれているソフトウェア、特に、本検出システム 1 を行うためのソフトウェアとして、眼底静脈のターゲット部位の血管径を測定し眼底静脈径の変化を算出するためのプログラムが含まれているソフトウェア、及び、前記の眼底静脈径の変化と脳内血管における脈波の伝播、つまり、脳内血流の状態を関連付けるためのプログラムが含まれているソフトウェア等を挙げることができる。また、特に、本検出システム 2 を行うためのソフトウェア
- 20 として、眼底静脈のターゲット部位の血管径を測定し、複数の時刻における血管径を経時的な曲線（脈波図）として表現するプログラムが含まれているソフトウェア（好適には、この脈波図の微分曲線を得るプログラムが含まれているソフトウェア）、及び、得られた脈波図の形状と毛細動脈の硬化を関連付けるためのプログラム〔例えば、1）健常人の中大動脈の脈波図と得られた脈波図を比較して、
- 25 これらの脈波図の相違を基に被験者の毛細動脈の硬化の状態を検出するプログラム、2）健常人の中大動脈の脈波図と得られた脈波図の微分曲線におけるプラス側とマイナス側について、既知の血管硬化データと比較し、それらの相違を解析することにより、被験者の毛細動脈の硬化の状態を検出するプログラム等〕が含まれているソフトウェア等を挙げることができる。

このように、眼底像検出システム 10 では、心電図信号の検出部 11 において、被験者から検出される心電図信号が、心電図信号の感知部 12 で、R 波等の特定の脈波に応じたタイミング処理がなされ、この特定のタイミングに基づく電気信号を、眼底像と同期させることにより、ウインドケッセル現象に左右されない安定した眼底像を、眼底像の検出部 13 により得ることが可能である。この安定した眼底像から得られる眼底静脈径について、必要に応じた適切な演算処理を施した情報により、本検出システム 1 では、被験者の脳内血管における脈波の伝播、すなわち、脳内血流に関連する情報を得ることが可能であり、本検出システム 2 では、毛細動脈の硬化に関連する情報を得ることが可能である。

10 第 2 図は、本検出システムの他の実施態様の構成を示した図面である。

本検出システム 20 は、上述した本検出システム 10 における心電図信号と眼底像の同期化等を、コンピュータ 24 において行う、本検出システムの最良の実施態様の一つを示した図面である。

本検出システム 20 においては、同期化処理をコンピュータ 24 において行うために、心電図信号の検出部 21 の出力部 213 から、直接、コンピュータ 24 の入力部 241 に、心電図信号が入力される、この心電図信号は、A/D 変換器 (214) 等により、デジタル化処理が行われていることが好適である。

また、眼底の検出部 23 では、被験者の眼底像を DV 撮像部 (デジタルビデオカメラの撮像部に該当する) 231 により撮影を行い、これにより得られる眼底像の連続画像のイメージ信号を抽出し、この動画信号を、DV 端子 232 を介して、コンピュータ 24 に、入力部 242 から DV キャプチャカード等を介して入力する。なお、DV 撮像部 231 のデジタルビデオカメラは、眼底静脈径の微妙な変化を測定する必要上、可能な限り高い解像度であることが好適である。具体的には、200 万画素以上の解像度を有することが好適である。また、DV 撮像部 231 には、通常の眼底カメラが具備する、被験者の眼底を撮影するための機構、例えば、接眼レンズ、光源 (可視光線のみならず、適切な紫外光または適切な赤外光でも可能である)、アライメント機構、画角調整機構等を、必要に応じて具備していることは勿論である。

コンピュータ 24 に入力された、眼底像の動画デジタル信号は、コンピュータ

24の処理装置243において、入力部241から入力された心電図信号との並列複合化を行うことで、眼底像の動画データと心電図信号を、同一のフレーム毎に同期させて（同期化処理2431）、眼底像の動画データと心電図信号のデジタル同期化データ（2432）を得ることができる。同期化データ2432は、必要に応じた、圧縮等の処理が行われていてもよい。

なお、上述したように、同期化データ2432は、そのまま、その後の眼底静脈径の測定等の行程に用いることが可能であり、一旦、電子媒体に保存することも可能である（244）。

眼底静脈の計測行程2433は、同期化データ2432を基にして、少なくとも1か所の眼底静脈におけるターゲット部位を選択して（好適には、眼底静脈の乳頭部を、ターゲット部位の一つとする）、これらのターゲット部位における眼底静脈径を計測する行程である。眼底静脈径は、各ターゲット部位において、異なるタイミングで計測する。この異なるタイミングは、得られた眼底静脈像の変化を感知することができることを、最小限度として、自由に設定することができる（ただし、心電図信号に依存させて設定を行うことが好適である）。

解析行程2434は、眼底静脈径の計測行程2433において計測された、眼底静脈径を基に、各ターゲット部位における各タイミング間の眼底静脈径の変化を計測することにより、心電図信号に依存した単位時間当りの眼底静脈径の変化を算出する行程である。眼底静脈像の変化が明確に判別できる異なるイメージフレームが得られる時間 $\Delta T$ を、上記のタイミング間における時間とすることで、単位時間当りの眼底静脈径の変化を算出することが可能であり、タイミング時刻における心電図信号を特定することで、この眼底静脈径の変化を心電図信号に依存させることが可能である。

この解析行程2434において算出された、心電図信号に依存した単位時間当りの眼底静脈径の変化を指標として、被験者の脳内血管における脈波の伝播を検出することができる（眼底静脈径の変化が認められなければ、脳内血管における脈波の伝播が無く、脳内血流が滞っており、設定した標準値よりも小さければ、脳内血管における脈波の伝播が抑制され、脳内血流が少なくなっていることがわかる）。

なお、本検出システム 2 を行う場合には、この解析行程 2 4 3 4 に代えて、例えば、眼底静脈径の計測行程 2 4 3 3 において計測された、異なる時刻において得られた眼底静脈径の経時的な曲線化を行い、眼底静脈の脈波図を作成する解析行程とすることが好適である。すなわち、この行程において作成された眼底静脈

5 の脈波図の図形を、被験者の毛細動脈の硬化の進展度合いと関連づけることにより、被験者の毛細動脈の硬化度、すなわち、老化度を判定する行程とすることで、本検出システム 2 を効率的に行うことができる。具体的には、健常人の中大動脈の脈拍を表した脈波図と比べて、曲線の曲がり方が不規則であったり、変化に急激な箇所がある場合、さらに、同一血圧における眼底静脈径の振幅が健常人に比

10 べて小さい場合には、被験者の毛細動脈の硬化が進んでいると判定する行程とすることが例示できる。また、上記の両者の脈波図の微分曲線を比較して、これらの相違（例えば、当該微分曲線のプラス側とマイナス側について、既知の血管硬化データと比較した結果における相違）を基に、被験者の毛細動脈の硬化の状態を判定する行程とすることも例示できる。

15 第 3 A 図～第 3 C 図は、本実施態様 2 0 のコンピュータ 2 4 の処理装置において用いる、本ソフトウェアのアルゴリズムに基づくフローシートの一実施例（3 0 0）を示した図面である。

第 3 A 図において、3 0 1 「始め」は、コンピュータ 2 4 を、フローシート 3 0 0 に示す処理を行う本ソフトウェアを実行することが可能な状態にセットアップすることを示している。3 0 2 「データ入力」は、被験者のデータを入力する過程である。被験者のデータとして、ID 番号、氏名、年齢、性別等を挙げる

20 ことができるが、これらには限定されない。必要に応じて、血圧データを入力することもできる。

3 0 3 「心電図確認」は、被験者の心電図信号が正しく出力されているか否か、さらには、心電図に異常はないか否か等を確認する過程である。この確認が終了した時点で、デジタル化した心電図信号をコンピュータ 2 4 に入力する（3 0 4）。また、3 0 5 「V T R 確認」は、デジタルビデオにより、被験者の眼底像が正しく撮影されているか否かを、ビデオのディスプレイ画面等で確認する過程である。この確認が終了した時点で、眼底像の映像のデジタルデータをコンピュータ 2 4

に入力する（３０６）。

入力過程３０４・３０６が、正しく行われたことを確認するために、コンピュータ２４の表示部において、心電図信号と眼底像の映像の表示を確認し（３０７）、確認後、眼底像と心電図の映像を表示部に表示する（３０８）。なお、この３０８

５ 「映像出力」過程の表示は、眼底像と心電図の映像を同時に表示することが好適である。

３０９「乳頭部部分拡大」過程は、眼底静脈のターゲット部分を定める過程において、眼底乳頭部を当該ターゲット部分として選択して、デジタルビデオのズームアップ機能により、眼底乳頭部近傍を拡大する過程である。この眼底乳頭部の拡大像も、表示部に表示され得る（３１０）。

さらにターゲット部分を絞り込むために、前記の眼底乳頭部の拡大像において眼底静脈部を、さらに拡大して撮影し（３１１）、ターゲット部分を定めた時点で、眼底像の動画データと心電図信号が並列複合化されたデータ、または、並列複合化が可能なデータとして、５秒間受信撮影を行い（３１２）、心電図信号と同期させた撮影データを保存する（３１３）。

撮影終了（３１４）後、保存した心電図信号と同期させた撮影映像を、コンピュータの表示部において再生し（３１５）、任意の時刻における静止画像をサンプリングし、ターゲット部分である乳頭部外周部分の静脈径をサンプリング測定する（３１６）。

２０ 次に、血管拡張期（静脈血管収縮期）における眼底静脈の静止画像を得るための過程を示す（３１７）〔以上、第３Ａ図〕。

血管拡張期に対応する心電図信号は、Ｒ波の終了部分であるから、Ｒ波の終了部分の心電図信号に同期している眼底静脈像を検出する（３１８・３１９）。なお、５秒間の測定時間において検出されたＲ波の各々について同期する眼底静脈像を検出することが好適である（本例では、３つのＲ波を想定している）。３つのＲ波の終了部分と同期した眼底静脈像（Ａ１，Ａ２，Ａ３：時刻の早い順）を保存する（３２０・３２１）。

次に、血管収縮期（静脈血管拡張期）における眼底静脈の静止画像を得るための過程を示す（３２２）。

血管収縮期に対応する心電図信号は、T波の終了部分であるから、T波の終了部分の心電図信号に同期している眼底静脈像を検出する(323・324)。なお、5秒間の測定時間において検出されたT波の各々について同期する眼底静脈像を検出することが好適である(本例では、上記の3つのR波の直後の、3つのT波を想定している)。3つのT波の終了部分と同期した眼底静脈像〔B1(A1の直後)、B2(A2の直後)、B3(A3の直後):時刻の早い順〕を保存する(325・326)。

次のステップ327は、乳頭部における異なる部位(2箇所:計3箇所)について、上記のプロセス317~326を、繰り返すためのステップである。すなわち、上記のプロセス317~326を、1回行った後と、2回行った後は、繰り返し過程(A)に従い、3回行った後は、プロセス328を終了して、プロセス329以降を実行する段階に移行する。なお、この例は、乳頭部におけるサンプリング箇所を3箇所としているが、これには限定されず、これより少なくても(ただし1箇所以上)、多くてもよい。サンプリング箇所が多ければ、データの確実性が増すが、それに伴い、アルゴリズムの実行時間が多くかかることとなる。

なお、前述したように、本検出システム2を行う場合には、繰り返し行うプロセスにおけるA1, A2, A3, B1, B2, B3に該当する時刻を10ミリ秒毎程度に、先または後にずらせて複数回の測定を行うことにより、多様な時刻における眼底静脈径を得ることができる。

次に、眼底静脈の外径の測定を行う過程を示す(329)。まず、測定画面の表示を映像出力により行い(3291・3292)、上記により得られた眼底静脈像(測定画面)のうち、R波の終了部分に同期させた眼底静脈像A1と、それに引き続くT波の終了部分に同期させた眼底静脈像B1における眼底静脈の外径を測定する(330:A1において測定した外径をa1とする、331:B1において測定した外径をb1とする)。次いで、a1とb1における変化率を求める過程を示す(332)[以上、第3B図]。

具体的には、 $(a1 - b1) / a1 = Y1$ を算出し(333)、次いで、 $Y1 \times 100 = X1$ (%)を算出し(334)、得られたX1を保存する(335・336)。この329~334の算出・データ保存過程を、眼底像A2とB2の組、お



よび、A 3 と B 3 の組について、それぞれ行う。さらに、ステップ 3 3 7 においては、他の乳頭部の対象部位（2箇所：計3箇所）についても、3 2 9～3 3 4 の算出・データ保存過程を、上記と同様に行う〔繰り返し過程（B）〕。なお、この3 2 9～3 3 4 の算出・データ保存の繰り返し過程を行う回数は、上記のサンプリング箇所の数に従う（本例では、3箇所）。

このようにして、フローシート 3 0 0 における過程を行うソフトウェアを用いて、眼底静脈径の変化を算出することができる。

この算出した眼底静脈径の変化を、被験者の個人データに入力を行い、保存する。

- 10     すでに述べたように、サンプリングする眼底静脈像は、同期させるべき心電図信号を特定して抽出され、比較すべき画像間において眼底静脈径の変化の特定が可能である限り、任意の眼底静脈像を選択することができる。

- また、本検出システム 2 を行う場合には、上述のようにして得られる各々の時刻における眼底静脈の外径を、経時的にサンプリングして曲線化を行い、脈波図  
15     を作成して、毛細動脈の硬化の状態の検出に供することができる。また、当該脈波図の微分曲線を作成して、毛細動脈の硬化の状態の検出に供することもできる。

- なお、上記のソフトウェアに、例えば、標準化情報、例えば、年齢・性別毎の標準的な眼底静脈像の変化の標準化情報との並列表示・比較を行う機能を付加することができる。具体的には、改めて、被験者の眼底静脈径に関する各測定データ  
20     を、コンピュータ 2 4 の表示部に表示して（3 3 8・3 3 9）、標準化情報と比較を行う機能を付加することができる（3 4 0）。具体的には、標準化情報と算出値の並列表示を行ったり、標準化情報を基準とした算出値の偏差を算出する機能を付加することができる。この比較の結果も、被験者の個人データとして保存を行うことができる（3 4 1・3 4 2）。

- 25     また、算出値と被験者の血圧のデータを関連付けて、被験者において降圧可能な血圧値の限度を導き出すことが可能である。すなわち、年齢等に応じた眼底静脈径の変化率の標準値に準じた値を、被験者においてあてはめた場合に確保されるであろう血圧値を導き出し、この血圧値を降圧剤等で降圧する限界血圧として定めることが可能であり、このような限界血圧の算出手段を本ソフトウェアに付

加することも可能である（図示せず）。また、本検出システム 2 を行う場合には、被験者の血圧と、その血圧から導き出される標準的（中大動脈での脈波形態と近似の状態）な眼底静脈径の変化幅を関連づけて、その標準的な眼底静脈径の変化幅よりも、被験者の変化幅が小さい場合には、毛細動脈の硬化が進んでいると判

5 断する一要素とすることができる。

このようにして、本ソフトウェアのアルゴリズムに基づくフローシートの一実施例（300）の、一連のプロセスが終了する（343）[以上、第3C図]。

このアルゴリズムは、上述したように、一般的なコンピュータプログラム言語を用いてコンピュータプログラム化することが可能である。

10

#### 産業上の利用可能性

本発明により、脳内血流の状態と、毛細動脈の硬化の状態を把握可能な、脈波の伝播の検出システムが提供される。

## 請求の範囲

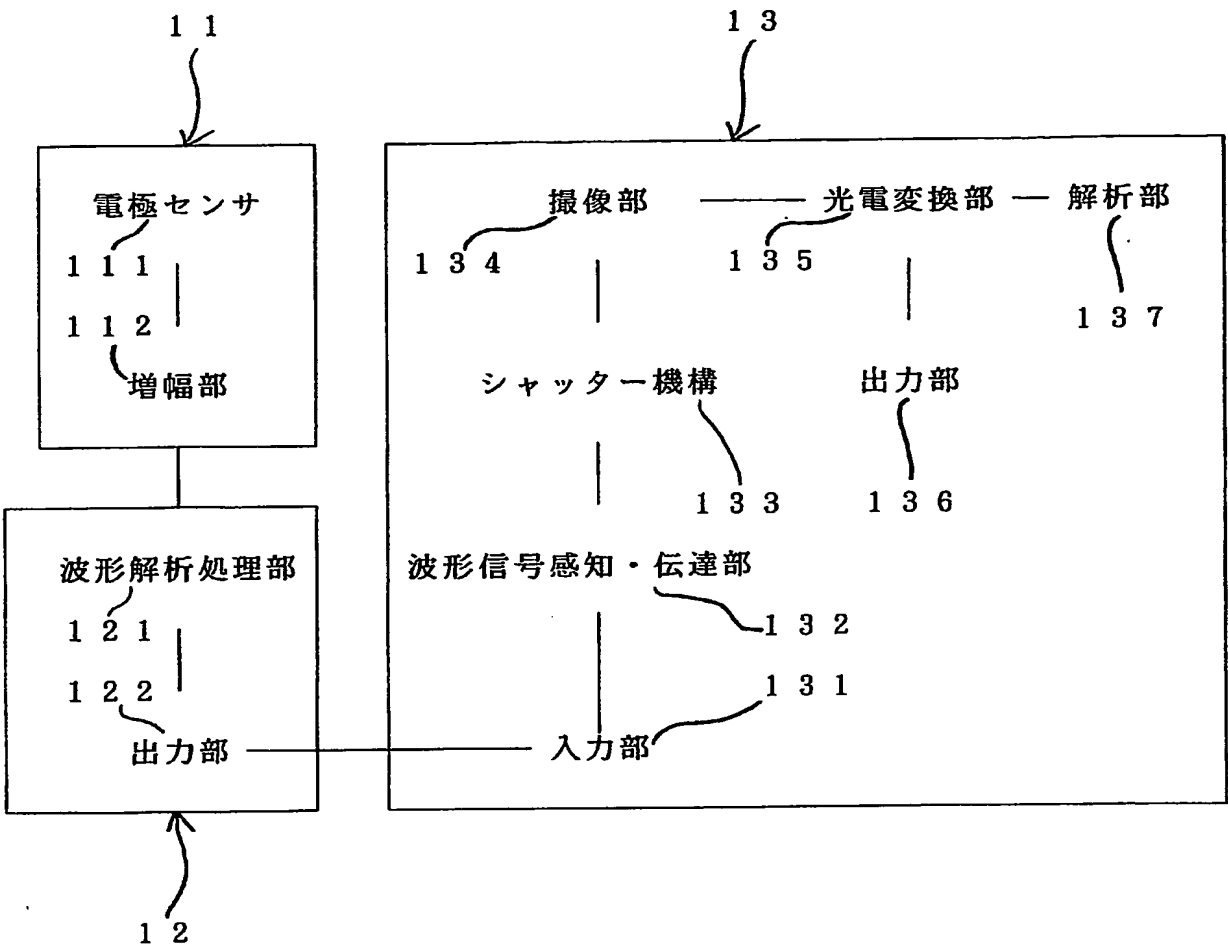
1. 心電図信号の検出手段と、これにより検出された心電図信号に同期させた眼底像を検出可能な眼底像の検出手段を備えたシステムにおいて、任意の心電図信号に同期させた眼底像で得られた眼底静脈径の変化を指標として、脳内血管における脈波の伝播を検出する、脈波伝播の検出システム。
2. 心電図信号の検出手段と、これにより検出された心電図信号に同期させた眼底像を検出可能な眼底像の検出手段を備えたシステムにおいて、任意の心電図信号に同期させた眼底像で得られた眼底静脈径の変化を指標として、毛細動脈における脈波の伝播により、毛細動脈の硬化状態を検出する、脈波伝播の検出システム。
3. 眼底静脈径の変化が、眼底静脈の乳頭部における径の変化である、請求項 1 または 2 記載の脈波伝播の検出システム。
4. 眼底静脈径の変化が、心電図信号の R 波に同期させた眼底像における眼底静脈径と、同 T 波に同期させた眼底像における眼底静脈径との差である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の脈波伝播の検出システム。
5. 眼底像の検出が、眼底像の動画から、任意の心電図信号と同期させた眼底の静止像をコンピュータの表示画面上において抽出することにより、心電図信号と同期させた眼底像を提供可能なソフトウェアにより行われる、請求項 1 ～ 4 のいずれかの請求項記載の脈波伝播の検出システム。
6. 心電図信号と同期させた眼底像を提供可能なソフトウェアが、コンピュータ端末における表示手段上で、眼底像と心電図の動画を同時に表示しつつ、任意の心電図信号と同期させた静止眼底像を抽出可能なソフトウェアである、請求項 5 記載の脈波伝播の検出システム。
7. 請求項 5 または 6 記載のソフトウェアが、任意の心電図信号に同期させた眼底像における眼底静脈径の変化の算出手段が設けられているソフトウェアである、脈波伝播の検出システム。
8. 請求項 7 記載のソフトウェアが、眼底静脈径の変化と脳内血管の脈波の伝播とを関連付けて、当該脈波の伝播を検出する手段が設けられているソフトウ

エアである、脈波伝播の検出システム。

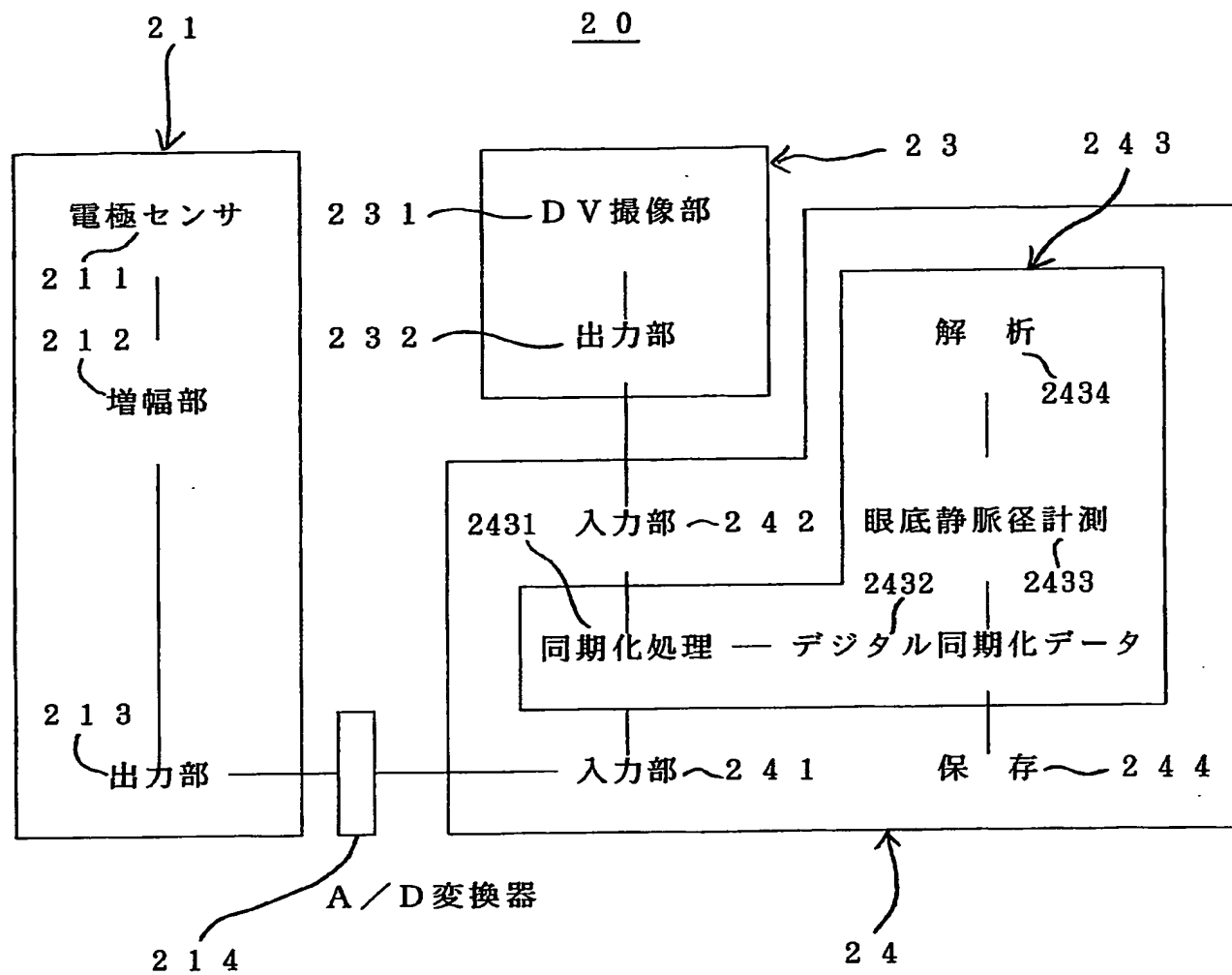
9. 請求項7記載のソフトウェアが、眼底静脈径の変化と毛細動脈の硬化とを関連付けて、毛細動脈の硬化状態を検出する手段が設けられているソフトウェアである、脈波伝播の検出システム。
- 5 10. 請求項5～8のいずれかの請求項記載の脈波伝播の検出システムを行うために用いるソフトウェアを実行するためのアルゴリズムが含まれる、コンピュータプログラム。
11. 請求項10記載のコンピュータプログラムに基づくソフトウェアが格納された電子媒体。

第 1 図

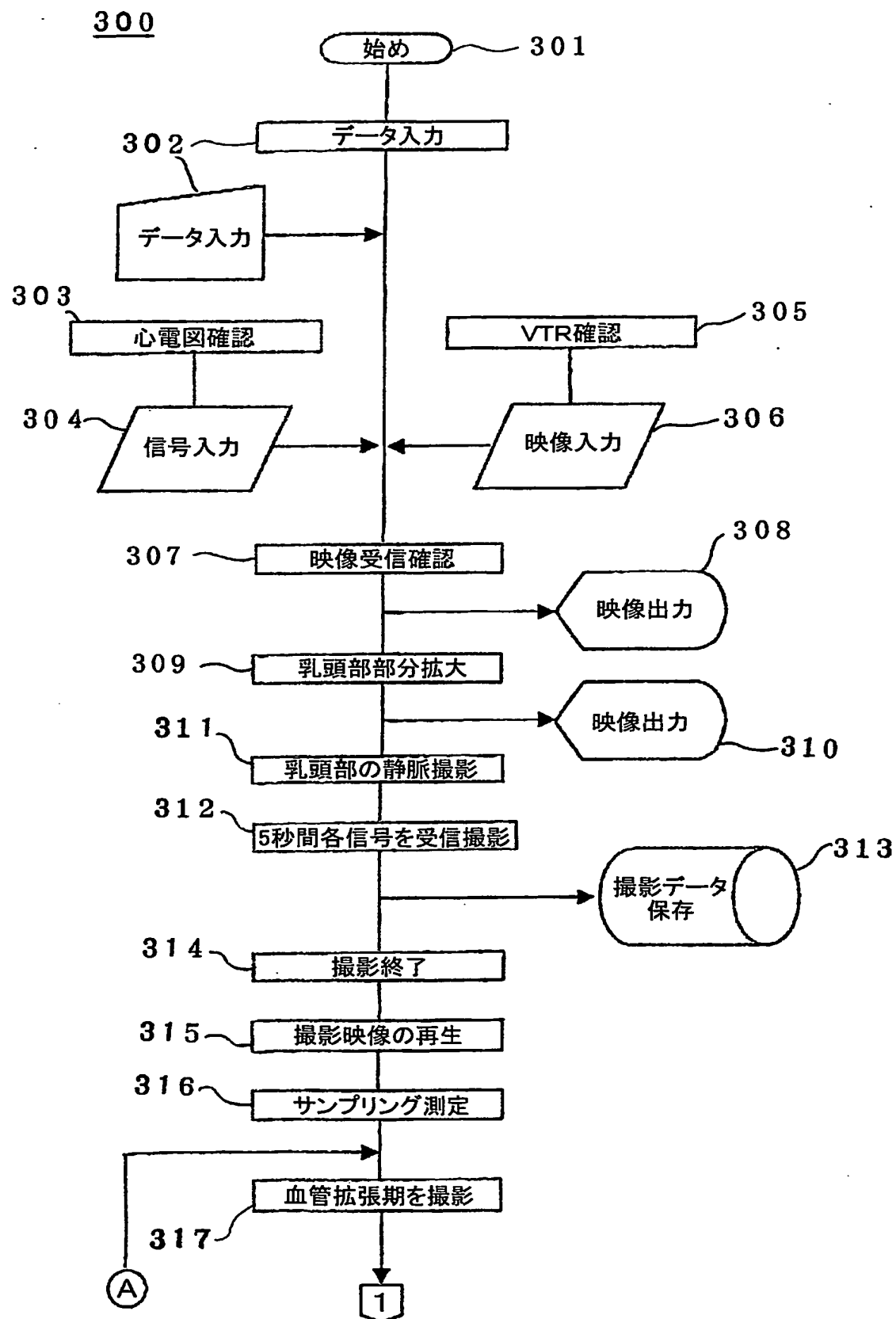
1 0



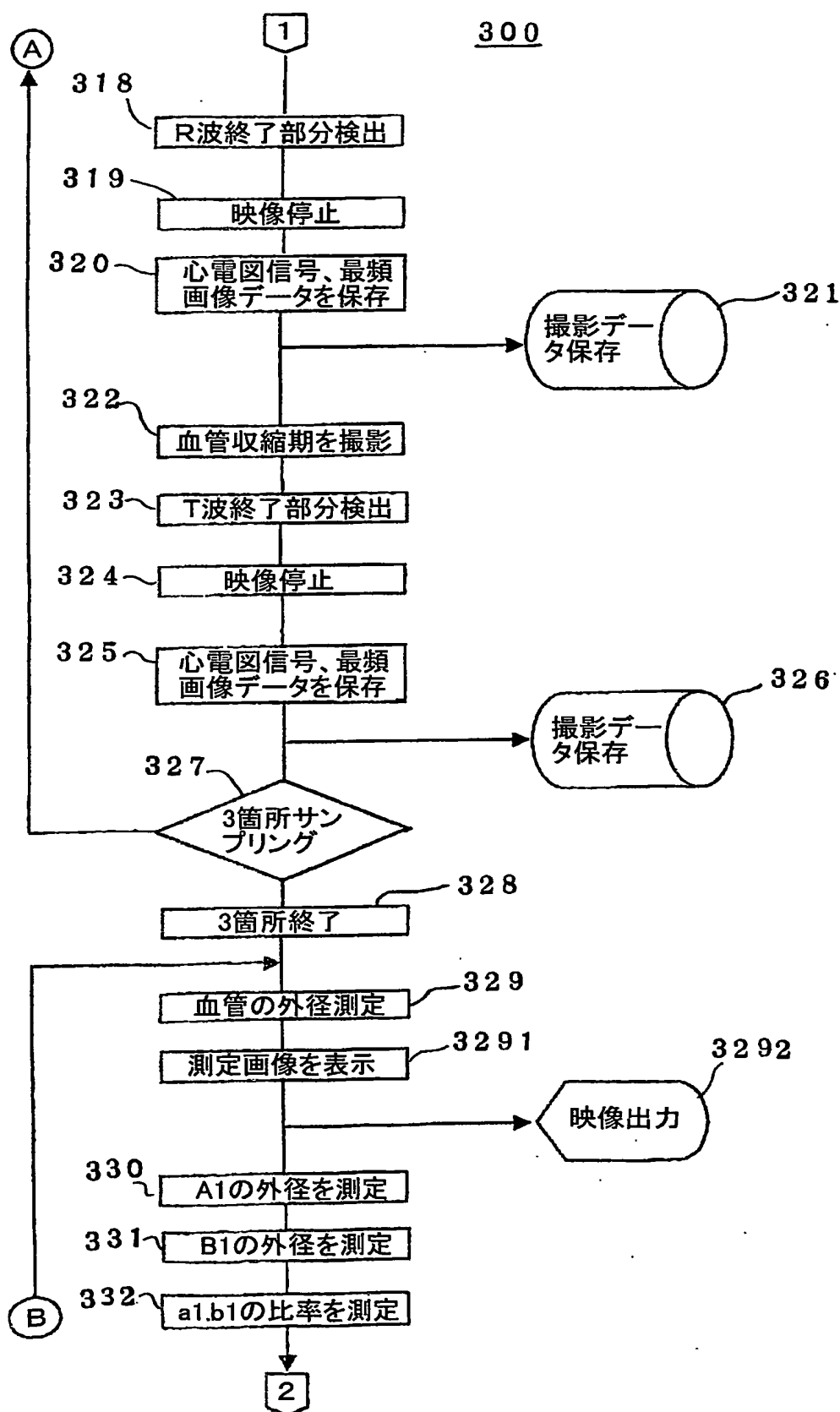
## 第 2 図



## 第 3A 図

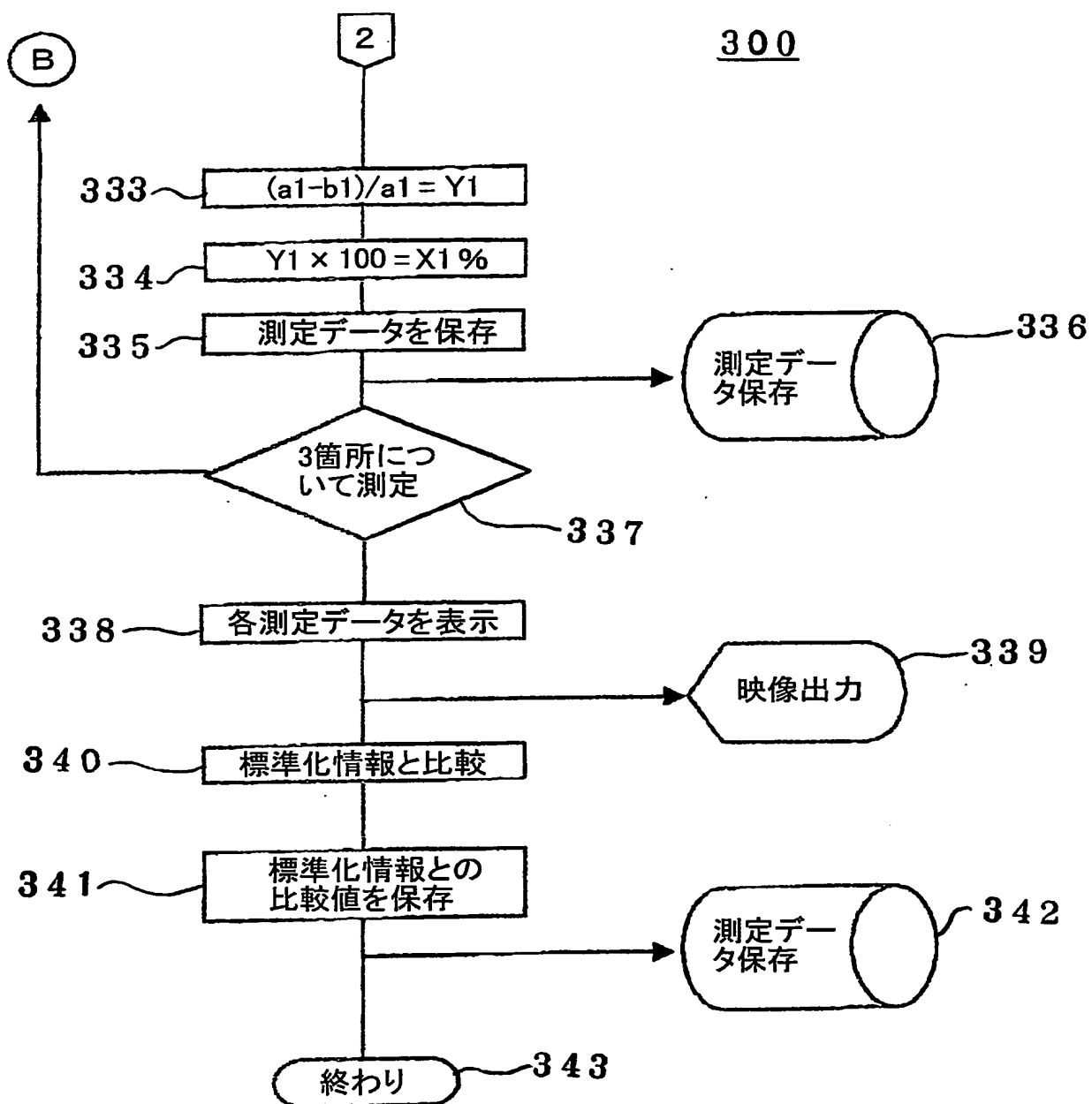


## 第 3B 図





## 第 3C 図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08477

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61B3/12, 5/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61B3/00-3/18, 5/02-5/0472

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/30235 A1 (BML, Inc.), 03 May, 2001 (03.05.01), Fig. 3; page 3, line 23 to page 4, line 23; page 8, line 15 to page 9, line 3 & AU 7949600 A	1-11
Y	JP 2749114 B2 (Kowa Co., Ltd.), 13 May, 1998 (13.05.98), Figs. 5, 20; Claim 3; column 10, line 19 to column 11, line 3; column 17, lines 17 to 27 (Family: none)	1-11
Y	JP 10-079034 A (Nippon Telegraph And Telephone Corp.), 24 March, 1998 (24.03.98), Figs. 1, 2; Par. Nos. [0006], [0020] to [0022] (Family: none)	3-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 September, 2003 (24.09.03)Date of mailing of the international search report  
07 October, 2003 (07.10.03)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/08477

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 09-201342 A (Colin Corp.), 05 August, 1997 (05.08.97), Figs. 2, 4; Par. Nos. [0018], [0038] & EP 772998 A2 & US 6368282 B1	1-11
A	JP 08-066377 A (Nihon Kohden Corp.), 12 March, 1996 (12.03.96), Figs. 1, 3; Claim 1; Par. Nos. [0005], [0008] to [0013] (Family: none)	1-11
A	WO 00-47110 A1 (ULTRAMIND INTERNATIONAL LTD.), 17 August, 2000 (17.08.00), Figs. 1, 2; page 10, lines 10 to 26 & JP 2002-536104 A & EP 1150604 A1 & IL 128482 D & AU 2569700 A & BR 008154 A	1-11

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> A 6 1 B 3 / 1 2, 5 / 0 2

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> A 6 1 B 3 / 0 0 - 3 / 1 8, 5 / 0 2 - 5 / 0 4 7 2

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2003年
日本国登録実用新案公報	1994-2003年
日本国実用新案登録公報	1996-2003年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01 / 3 0 2 3 5 A 1 (株式会社 ビー・エム・エル) 2001. 05. 03, 第3図、第3頁第23行-第4頁第23行、 第8頁第15行-第9頁第3行 & AU 7 9 4 9 6 0 0 A	1-11
Y	JP 2 7 4 9 1 1 4 B 2 (興和株式会社) 1998. 05. 13; 第5、20図、請求項3、 第10欄第19行-第11欄第3行、第17欄第17-27行 (ファミリー無し)	1-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 09. 03

国際調査報告の発送日

07.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小原 博生

2W

8102

電話番号 03-3581-1101 内線 3290

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P 10-079034 A (日本電信電話株式会社) 1998. 03. 24, 図1、2、段落6、20-22 (ファミリー無し)	3-11
A	J P 09-201342 A (日本コーリン株式会社) 1997. 08. 05, 図2、4, 段落18、38 & EP 772998 A2 & US 6368282 B1	1-11
A	J P 08-066377 A (日本光電工業株式会社) 1996. 03. 12, 図1、3, 請求項1、段落5、8-13 (ファミリー無し)	1-11
A	WO 00-47110 A1 (ULTRAMIND INTERNATIONAL LTD.) 2000. 08. 17, FIG. 1、2、第10頁第10-26行、 & J P 2002-536104 A & EP 1150604 A1 & IL 128482 D & AU 2569700 A & BR 008154 A	1-11